

## **Ação antimicrobiana de micocinas produzidas por *Wickerhamomyces anomalus*: uma revisão**

### **Antimicrobial action of mycocins produced by *Wickerhamomyces anomalus*: a review**

DOI:10.34119/bjhrv4n3-036

Recebimento dos originais: 05/04/2021

Aceitação para publicação: 03/05/2021

#### **Jessica Vieira**

Especialista em Acupuntura, Mestranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná.

Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE. Campus Cascavel – PR, Brasil.

Endereço: Hospital Universitário do Oeste do Paraná, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Avenida Tancredo Neves, 3224, Cascavel, Paraná 85806-470, Brasil.

E-mail: jessica.vieira93@hotmail.com

#### **Eloiza Cristina Martelli**

Especialista em Farmacologia e Interações Medicamentosas, Mestranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná.

Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE.

Endereço: Hospital Universitário do Oeste do Paraná, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Avenida Tancredo Neves, 3224, Cascavel, Paraná 85806-470, Brasil

E-mail: eloiza.martelli@hotmail.com

#### **Marilu Chaves Gomes Dresch Camargo**

Especialista em Enfermagem do Trabalho, Mestranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE

Instituição: Hospital Universitário do Oeste do Paraná

Endereço: Hospital Universitário do Oeste do Paraná, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Avenida Tancredo Neves, 3224, Cascavel, Paraná 85806-470, Brasil

E-mail: mariluchaves@hotmail.com

#### **Rinaldo Ferreira Gandra**

Doutorado em Microbiologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Instituição: Docente da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, UNIOESTE PR Brasil. Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE. Campus Cascavel – PR, Brasil

Endereço: Hospital Universitário do Oeste do Paraná, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Avenida Tancredo Neves, 3224, Cascavel, Paraná 85806-470, Brasil

E-mail: rinaldo.gandra@unioeste.br

## RESUMO

O objetivo deste artigo foi apresentar uma revisão de literatura acerca da ação antimicrobiana das micocinas produzidas por *Wickerhamomyces anomalus*. Uma busca em publicações de 2016 a 2021 foi realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Pubmed, cruzando-se os termos “*Wickerhamomyces anomalus*”, “*killer toxins*” e “*mycocins*”. Foi utilizado como critério de exclusão os artigos de revisão de literatura e aqueles não relacionados ao tema. Foram encontrados 16 artigos, e após uma leitura crítica de títulos e resumos, selecionou-se 13 para a escrita deste artigo.

**Palavras-chave:** antimicrobial; *Wickerhamomyces anomalus*; mycocins; killer system.

## ABSTRACT

The objective of this article was to present a literature review about the antimicrobial action of mycokines produced by *Wickerhamomyces anomalus*. A search in publications from 2016 to 2021 was performed in the databases Virtual Health Library (VHL), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Pubmed, crossing the terms “*Wickerhamomyces anomalus*”, “*killer toxins*” and “*mycocins*”. The exclusion criteria used were literature review articles and those not related to the theme. Sixteen articles were found, and after a critical reading of titles and abstracts, 13 were selected for writing this article.

**Keywords:** antimicrobial; *Wickerhamomyces anomalus*; mycocins; killer system.

## 1 INTRODUÇÃO

Conforme descrito por Bevan e Makower (1963), leveduras *killer* são aquelas capazes de promover atividade letal sobre leveduras sensíveis. O fenômeno *killer* de leveduras é proveniente da ação letal de micocinas secretadas por cepas, as quais são imunes a sua própria toxina (CAPPELLI et al., 2014). Essas micocinas, possuem uma grande biodiversidade quanto as suas características bioquímicas, genéticas e do seu modo de ação (MAGLIANI et al., 1997).

No habitat natural, os fungos utilizam estes compostos letais como estratégia para eliminar concorrentes na competição por nutrientes (ROBLEDO-LEAL; VILLARREAL-TREVIÑO; GONZÁLEZ, 2012) entretanto seu papel ainda não está completamente elucidado (FREDLUND et al., 2002).

A expressão das micocinas podem sofrer alterações dependendo de variáveis como: temperatura, pH, composição química do meio e concentração celular. Normalmente, a atividade ótima das micocinas ocorre em pH 4,5 a 25 °C. Entretanto, esses valores podem ser diferentes dependendo das condições específicas de cada gênero,

espécie ou linhagens de leveduras produtoras de micocinas (BUZZINI; TURCHETTI; VAUGHAN-MARTINI, 2007; FUENTEFRIA et al., 2006; MAGLIANI et al., 1997).

Alguns mecanismos são apresentados para justificar a ação das micocinas sobre outros microrganismos, sendo eles: alteração da permeabilidade de membrana, inibição da replicação de DNA, inibição da síntese de parede por  $\beta$ -1,3-glucano sintetase e hidrólise  $\beta$ -1,3-glucano. Porém, muitos mecanismos permanecem desconhecidos e ainda necessitam de mais estudos (STEWART, 2017).

O glucano é um importante polímero presente em bactérias e, em mais abundância, em células fúngicas. As micocinas do tipo glucanases atuam na hidrólise de  $\beta$ -1,3-glucano ou  $\beta$ -1,6-glucano, cujo fenômeno provoca a perda dos componentes citoplasmáticos e, conseqüentemente, a morte celular. Como as células de mamíferos não possuem este constituinte na membrana, o mecanismo *killer* torna-se seletivo para microrganismos. Deste modo, considera-se que este tipo de micocinas são minimamente tóxicas e de baixa probabilidade de indução a resistência (IZGU; KEPEKCI; IZGU, 2011; IZGÜ; ALTINBAY; TÜRELI, 2007; MIURA et al., 2003; MUCCILLI et al., 2013; POLONELLI et al., 1983).

*Wickerhamomyces anomalus* foi a primeira produtora de micocinas (também denominada de levedura *killer*) descoberta a ser capaz de inibir o crescimento, tanto de organismos eucariotos, quanto de procariotos patogênicos (POLONELLI et al., 1986, 2011).

Embora *Wickerhamomyces anomalus* já tenha sido relatada como causadora de infecções nosocomiais, ela acomete principalmente imunossuprimidos e é considerada uma levedura de baixa virulência, uma vez que foram notificados raros casos no mundo (DANIEL et al., 2011). *Wickerhamomyces anomalus* é definido como um microrganismo seguro para indivíduos saudáveis, classificado em nível 1 em biossegurança (SUNDH; MELIN, 2011).

A capacidade de inibir micro-organismos prejudiciais em uma variedade de habitats, amplo espectro de atividade antimicrobiana e grande estabilidade levaram o uso de *Wickerhamomyces anomalus* como um agente de biocontrole, uma vez que poderia ser classificado como um micro-organismo de baixo risco, raramente rastreado em amostras humanas. Além disso, já é comprovada *in vitro* a atividade de *Wickerhamomyces anomalus* contra dermatófitos e leveduras patogênicas (GIOVATI et al., 2018). Com isso, *Wickerhamomyces anomalus* possuem aplicabilidade em processos da indústria

alimentícia, biocontrole agrícola e na área clínica (MAGLIANI et al., 1997; PASSOTH et al., 2006; WALKER, 2011).

## 2 OBJETIVO

Investigar e descrever a ação antimicrobiana das micocinas produzidas por *Wickerhamomyces anomalus* encontradas na literatura no período de 2016 até 2021.

## 3 METODOLOGIA

A revisão de literatura seguiu os preceitos do estudo descritivo de caráter qualitativo para a identificação de produções sobre o tema publicadas entre 2016 e 2021. O método qualitativo foi utilizado pois possibilita a interpretação e emissão de opinião pelo pesquisador acerca do que é estudado. A busca foi realizada em fevereiro de 2021, por meio de uma pesquisa bibliográfica em artigos científicos disponíveis nos bancos de dados virtuais: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciElo) e Pubmed. Utilizou-se o cruzamento dos termos “*Wickerhamomyces anomalus*”, “*killer toxins*” e “*mycocins*”. Os critérios de exclusão utilizados foram: artigos publicados fora do período determinado, que fizeram fuga ao tema e revisões bibliográficas.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após uma leitura crítica de títulos e resumos, dos 16 artigos encontrados, foram selecionados 13 para a revisão de literatura. As características dos estudos selecionados estão apresentadas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Análise detalhada das publicações quanto ao autor, ano de publicação, título e resultados.

	AUTOR / ANO	TÍTULO	RESULTADOS
1	Paris et al., 2016.	Susceptibility of <i>Candida albicans</i> Isolated from Blood to <i>Wickerhamomyces anomalus</i> Mycocins	Micocinas WA40M1, WA45M2 e WA92M3 produzidas pelas cepas WA40, WA45 e WA92 de <i>Wickerhamomyces anomalus</i> mostraram atividade inibitória em cepas de <i>C. albicans</i> , bem como nenhuma atividade citotóxica.
2	Valzano et al., 2016.	A yeast strain associated to <i>Anopheles</i> mosquitoes produces a toxin able to kill malaria parasites	Cepas de <i>Wickerhamomyces anomalus</i> associada à <i>Anopheles</i> é capaz de produzir uma micocina fortemente ativa contra <i>P. berghei</i> , em condições <i>in vitro</i> .
3	Grzegorz yk et al., 2016.	Postharvest biocontrol ability of <i>killer</i> yeasts against <i>Monilinia fructigena</i> and <i>Monilinia fructicola</i> on stone fruit	Cepas de <i>D. hansenii</i> e <i>Wickerhamomyces anomalus</i> podem ser propostas como ingredientes ativos para o desenvolvimento de biofungicidas contra espécies de

			<i>Monilinia</i> que são responsáveis por perdas econômicas consideráveis em culturas de frutas com caroço.
4	Martin et al., 2016.	Isolation of a <i>Wickerhamomyces anomalus</i> yeast strain from the sandfly <i>Phlebotomus perniciosus</i> , displaying the <i>killer</i> phenotype	Evidências de cepas de <i>Wickerhamomyces anomalus</i> isoladas de adultos e larvas de <i>Phlebotomus perniciosus</i> criados em laboratório, um dos principais vetores de leishmaniose humana e canina, podem exibir características <i>killer</i> .
5	Parafati et al., 2017.	Potential Role of Exoglucanase Genes (WaEXG1 and WaEXG2) in the Biocontrol Activity of <i>Wickerhamomyces anomalus</i>	WaEXG2 se mostrou mais responsiva ao ambiente nutricional e à presença de paredes celulares de <i>P. digitatum</i> e <i>B. cinerea</i> do que às paredes celulares de outras espécies de fungos.
6	Robledo-Leal et al., 2018.	Identification and susceptibility of clinical isolates of <i>Candida spp.</i> to <i>killer</i> toxins	Não se obteve um padrão de inibição específico da espécie com este painel de leveduras <i>killer</i> , <i>Metschnikowia pulcherrima</i> , <i>Pichia kluyveri</i> e <i>Wickerhamomyces anomalus</i> inibiram a maioria dos isolados de <i>Candida spp.</i>
7	Giovati et al., 2018.	Candidacidal Activity of a Novel <i>Killer</i> Toxin from <i>Wickerhamomyces anomalus</i> Against Fluconazole-Susceptible and -Resistant Strains	Uma nova <i>killer</i> toxina produzida por <i>Wickerhamomyces anomalus</i> mostrou uma capacidade diferencial de morte contra <i>Candida</i> suscetível e resistente ao fluconazol em isolados clínicos e cepas de laboratório exibindo mutações conhecidas.
8	Cecarini et al., 2019.	Identification of a <i>Killer</i> Toxin from <i>Wickerhamomyces anomalus</i> with $\beta$ -Glucanase Activity	Ensaio de atividade na presença de inibidores de glucanase específicos confirmaram a capacidade da proteína assassina de agir nas glucanas da parede celular.
9	Czarnecka et al., 2019.	Role of biocontrol yeasts <i>Debaryomyces hansenii</i> and <i>Wickerhamomyces anomalus</i> in plants' defence mechanisms against <i>Monilinia fructicola</i> in apple fruits	Leveduras <i>killer</i> podem influenciar atividades enzimáticas relacionadas à defesa do hospedeiro em tecido de maçã, sendo a cepa de <i>Wickerhamomyces anomalus</i> eficaz durante a infecção do patógeno e pode ser usado como agente de biocontrole no início da doença pós-colheita.
10	Cappelli et al., 2019.	<i>Killer</i> yeasts exert anti-plasmodial activities against the malaria parasite <i>Plasmodium berghei</i> in the vector mosquito <i>Anopheles stephensi</i> and in mice	Culturas WaF17.12, devidamente estimuladas para induzir a expressão <i>killer</i> , pode afetar diretamente os estágios esporogônicos iniciais de <i>P. berghei in vitro</i> , causando danos à membrana e morte do parasita.
11	Helmy et al., 2019.	Evaluation of potentially probiotic attributes of certain dairy yeast isolated from buffalo sweetened Karish cheese	Os isolados de levedura <i>S. cerevisiae</i> , <i>W. anomalus</i> e <i>P. kudriavzevii</i> (particularmente <i>W. anomalus</i> ) foram reconhecidos como modelo potencialmente probiótico ideal com propriedades <i>in vitro</i> que os tornam candidatos favoráveis para aplicações probióticas.
12	Junges et al., 2020.	Antibiotic Activity of <i>Wickerhamomyces anomalus</i> Mycocins on Multidrug-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente apresentou-se susceptível à micocinas de <i>W. anomalus</i> .
13	Calanzas et al., 2020.	Antimicrobial activity of <i>Wickerhamomyces anomalus</i> mycocins against strains of <i>Staphylococcus aureus</i> isolated from meats	A ação antimicrobiana das micocinas presentes no sobrenadante da cultura de <i>W. anomalus</i> WA45 frente às cepas de <i>S. aureus</i> coagulase positivas.

Utilizando cepas de *Candida albicans* isoladas do sangue de pacientes internados em unidade de terapia intensiva, Paris et al. (2016) observou in vitro a atividade inibitória de micocinas produzidas a partir de *Wickerhamomyces anomalus*. Foi observada a capacidade inibitória das micocinas de *Wickerhamomyces anomalus* frente a outras espécies de *Candida*, como a *Candida glabrata* que também se mostrou susceptível (GIOVATI et al., 2018). Embora já tenha sido relatado a capacidade de micocinas, ou toxinas *killer*, produzidas a partir de cepas de *Wickerhamomyces anomalus* inibir algumas espécies de *Candida*, estas não foram capazes de inibir completamente todos os grupos de espécies. A espécie *Candida parapsilosis* se mostrou resistente a estas micocinas (PARIS et al., 2016; ROBLEDO-LEAL et al., 2018).

A atividade inibitória de micocinas produzidas por *Wickerhamomyces anomalus* também foi observada frente a cepas de *Acinetobacter baumannii* multirresistentes (JUNGES et al., 2020). Para avaliar esta capacidade antibacteriana Junges et al. (2020) utilizou cepas de *Acinetobacter baumannii* multirresistentes isoladas do trato respiratório, sangue, urina, secreção purulenta e material invasivo e submeteu a ensaios in vitro.

Paris et al. (2016) e Junges et al. (2020) avaliaram a toxicidade das micocinas de *Wickerhamomyces anomalus*. Em ambos os estudos as micocinas se mostraram sem atividade citotóxica.

Há evidências de que as cepas de *Wickerhamomyces anomalus* isoladas de adultos e larvas de *Phlebotomus perniciosus* criados em laboratório, um dos principais vetores de leishmaniose humana e canina, podem exibir características *killer*. Considerando a importância médica deste achado, a associação entre *P. perniciosus* e *W. anomalus* merece uma investigação mais aprofundada, a fim de explorar a possibilidade de que esta levedura pode exercer atividade inibitória contra *Leishmania spp.* (MARTIN et al., 2016).

*Wickerhamomyces anomalus* é uma levedura que pode ser associada a diferentes insetos, incluindo mosquitos, onde se propõe estar envolvida em relações simbióticas com os hospedeiros. Diferentes cepas simbióticas de *Wickerhamomyces anomalus* exibem um fenótipo *killer* mediado por toxinas de proteínas com atividades antimicrobianas de amplo espectro (CAPPELLI et al., 2019). Valzano et al. (2016) registrou a habilidade antiplasmodial da toxina *killer* purificada por meio de técnicas cromatográficas combinadas de uma cepa de *Wickerhamomyces anomalus* isolada do vetor da malária *Anopheles stephensi*, a qual se apresentou eficaz atingindo o estágio esporogônicos do parasita da malária *Plasmodium berghei*, in vitro, o que causa danos à membrana e morte do parasita.



Além disso, Cappelli et al. (2019) demonstrou por estudos *in vivo* que a suplementação dietética de mosquitos com células ativadas por toxina *killer* produzidas por *Wickerhamomyces anomalus* interfere no desenvolvimento de oocineta no intestino médio de *Anopheles stephensi*. Além da ação anti-esporogônica, foi observado um efeito inibitório da toxina *killer* nos estágios eritrocíticos de *Plasmodium berghei*, com consequente redução da parasitemia em camundongos. Os testes preliminares de segurança em linhas de células murinas não mostraram efeitos colaterais.

Ensaio de atividade na presença de inibidores de glucanase específicos confirmam a capacidade desta proteína *killer* de agir nas glucanas da parede celular (CECARINI et al., 2019).

Cepas de *Wickerhamomyces anomalus* foram testadas contra *Monilinia fructigena* e *Monilinia fructicola* em ensaios *in vitro* e *in vivo* e demonstraram atividade antifúngica. *Wickerhamomyces anomalus* reduziu significativamente a incidência e severidade da podridão parda em frutos de pêsego, ameixa e maçã inoculados artificialmente com *Monilinia fructigena* e *Monilinia fructicola*, principalmente quando aplicadas 24 horas antes da inoculação do patógeno. A notável habilidade de *Wickerhamomyces anomalus* em controlar a podridão parda também pode ser correlacionada com sua alta capacidade de colonizar o tecido da ferida e aumentar sua densidade populacional (CZARNECKA et al., 2019; GRZEGORCZYK et al., 2017).

As micocinas de *Wickerhamomyces anomalus* foram testadas frente a cepas de *Staphylococcus aureus* coagulase positiva – extraídas de carnes bovina, suína e de frango, e os resultados foram satisfatórios, visto que houve a inibição completa das cepas (CALAZANS et al., 2020).

O uso de leveduras, incluindo *Wickerhamomyces anomalus*, como agente de biocontrole de fungos responsáveis por doenças pós-colheita em frutas e vegetais tem sido investigado nas últimas duas décadas. Entre uma variedade de mecanismos, é comprovado que a produção de glucanases codificadas pelos “*killer genes*” (WaEXG1 e WaEXG2) desempenham um papel na capacidade da levedura de inibir outros fungos (PARAFATI et al., 2017).

Além disso, micocinas de *Wickerhamomyces anomalus* (HN1) apresentam propriedades potencialmente probióticas, com propriedades *in vitro* que as torna candidatas favoráveis para aplicações de probióticos em alimentos em conserva (HELMY et al., 2019).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As micocinas produzidas por *Wickerhamomyces anomalus* possuem atividade contra diversos tipos de microrganismos, e apresentam-se minimamente tóxicas para as células humanas. Isso e a característica de o desenvolvimento de resistência não ter sido relatado torna essas moléculas compostas com alto potencial como antimicrobianos. Além disso, as micocinas possuem características efetivas no desenvolvimento de probióticos e como agentes de biocontrole para uso na agricultura e aquicultura.



## REFERÊNCIAS

- BUZZINI, P.; TURCHETTI, B.; VAUGHAN-MARTINI, A. E. The use of killer sensitivity patterns for biotyping yeast strains: The state of the art, potentialities and limitations. **FEMS Yeast Research**, v. 7, n. 6, p. 749–760, 2007.
- CALAZANS, G. F. et al. Antimicrobial activity of Wickerhamomyces anomalus mycocins against strains of Staphylococcus aureus isolated from meats. **Food Science and Technology**, v. 2061, 2020.
- CAPPELLI, A. et al. A Wickerhamomyces anomalus killer strain in the malaria vector Anopheles stephensi. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, 2014.
- CAPPELLI, A. et al. Killer yeasts exert anti-plasmodial activities against the malaria parasite Plasmodium berghei in the vector mosquito Anopheles stephensi and in mice. **Parasites and Vectors**, v. 12, n. 1, p. 1–8, 2019.
- CECARINI, V. et al. Identification of a killer toxin from wickerhamomyces anomalus with  $\beta$ -glucanase activity. **Toxins**, v. 11, n. 10, p. 5–7, 2019.
- CZARNECKA, M. et al. Role of biocontrol yeasts Debaryomyces hansenii and Wickerhamomyces anomalus in plants' defence mechanisms against Monilinia fructicola in apple fruits. **Food Microbiology**, v. 83, n. February, p. 1–8, 2019.
- DANIEL, H. M. et al. Wickerhamomyces anomalus in the sourdough microbial ecosystem. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**, v. 99, n. 1, p. 63–73, 2011.
- FREDLUND, E. et al. Physiological characteristics of the biocontrol yeast Pichia anomala J121. **FEMS Yeast Research**, v. 2, n. 3, p. 395–402, 2002.
- FUENTEFRIA, A. M. et al. Inhibition of clinical and environmental Cryptococcus neoformans isolates by two Brazilian killer yeasts. **Journal of Basic Microbiology**, v. 46, n. 2, p. 87–93, 2006.
- GIOVATI, L. et al. Candidacidal activity of a novel killer toxin from wickerhamomyces anomalus against fluconazole-susceptible and -resistant strains. **Toxins**, v. 10, n. 2, p. 1–11, 2018.
- GRZEGORCZYK, M. et al. Postharvest biocontrol ability of killer yeasts against Monilinia fructigena and Monilinia fructicola on stone fruit. **Food Microbiology**, v. 61, p. 93–101, 2017.
- HELMY, E. A. et al. Evaluation of potentially probiotic attributes of certain dairy yeast isolated from buffalo sweetened Karish cheese. **Heliyon**, v. 5, n. 5, p. e01649, 2019.
- IZGU, D. A.; KEPEKCI, R. A.; IZGU, F. Inhibition of Penicillium digitatum and Penicillium italicum in vitro and in planta with Panomycocin, a novel exo- $\beta$ -1,3-glucanase isolated from Pichia anomala NCYC 434. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**, v. 99, n. 1, p. 85–91, 2011.

IZGÜ, F.; ALTINBAY, D.; TÜRELI, A. E. In vitro susceptibilities of *Candida* spp. to panomyocin, a novel exo- $\beta$ -1,3-glucanase isolated from *Pichia anomala* NCYC 434. **Microbiology and Immunology**, v. 51, n. 9, p. 797–803, 2007.

JUNGES, D. S. B. et al. Antibiotic Activity of *Wickerhamomyces anomalus* Mycocins on Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. **Microbial Ecology**, v. 80, n. 2, p. 278–285, 2020.

MAGLIANI, W. et al. Yeast killer systems. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 10, n. 3, p. 369–400, 1997.

MARTIN, E. et al. Isolation of a *Wickerhamomyces anomalus* yeast strain from the sandfly *Phlebotomus perniciosus*, displaying the killer phenotype. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 30, n. 1, p. 101–106, 2016.

MIURA, N. N. et al. Structure and biological activities of  $\beta$ -glucans from yeast and mycelial forms of *Candida albicans*. **Microbiology and Immunology**, v. 47, n. 3, p. 173–182, 2003.

MUCCILLI, S. et al. Exoglucanase-encoding genes from three *Wickerhamomyces anomalus* killer strains isolated from olive brine. **Yeast**, v. 30, n. 1, p. 33–43, jan. 2013.

PARAFATI, L. et al. Potential Role of Exoglucanase Genes (WaEXG1 and WaEXG2) in the Biocontrol Activity of *Wickerhamomyces anomalus*. **Microbial Ecology**, v. 73, n. 4, p. 876–884, 2017.

PARIS, A. P. et al. Susceptibility of *Candida albicans* Isolated from Blood to *Wickerhamomyces anomalus* Mycocins. **Current Microbiology**, v. 73, n. 6, p. 878–884, 2016.

PASSOTH, V. et al. Biotechnology, physiology and genetics of the yeast *Pichia anomala*. **FEMS Yeast Research**, v. 6, n. 1, p. 3–13, 2006.

POLONELLI, L. et al. Killer system: A simple method for differentiating *Candida albicans* strains. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 17, n. 5, p. 774–780, 1983.

POLONELLI, L. et al. Potential therapeutic effect of yeast killer toxin. **Mycopathologia**, v. 96, n. 2, p. 103–107, 1986.

POLONELLI, L. et al. From *Pichia anomala* killer toxin through killer antibodies to killer peptides for a comprehensive anti-infective strategy. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**, v. 99, n. 1, p. 35–41, 2011.

ROBLEDO-LEAL, E. et al. Identification and susceptibility of clinical isolates of *Candida* spp. To killer toxins. **Brazilian Journal of Biology**, v. 78, n. 4, p. 742–749, 2018.

ROBLEDO-LEAL, E.; VILLARREAL-TREVIÑO, L.; GONZÁLEZ, G. M. Occurrence of killer yeasts in isolates of clinical origin. **Tropical Biomedicine**, v. 29, n. 2, p. 297–300, 2012.

STEWART, G. G. Killer (Zymocidal) Yeasts. In: **Brewing and Distilling Yeasts**. [s.l.]

Springer, Cham, 2017. p. 189–198.

SUNDH, I.; MELIN, P. Safety and regulation of yeasts used for biocontrol or biopreservation in the food or feed chain. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**, v. 99, n. 1, p. 113–119, 2011.

WALKER, G. M. *Pichia anomala*: Cell physiology and biotechnology relative to other yeasts. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**, v. 99, n. 1, p. 25–34, 2011.